ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 28

LE CURARE
Son Emploi en Médecine Vétérinaire

THÈSE
POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue publiquement en mai 1949
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

MICHEL LOISEAUX
né le 21 Avril 1923, à Saint-Quentin (Aisne)

JURY
Président : M. CAUJOLLE, Professeur à la Faculté de Médecine
Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire
M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire

TOULOUSE
IMPRIMERIE NAN-MESTRES
21, Rue d'Embarthe, 21

1949

LOISEAUX (Michel)

Le Curare. -- Son Emploi en Médecine Vétérinaire. - Toulouse - Imp. NAN-MESTRES. - Thèse vétérinaire, Toulouse, N° 28, 1949, in-8 (72 pages).

LOISEAUX (Michel)

Le Curare. -- Son Emploi en Médecine Vétérinaire. - Toulouse - Imp. NAN-MESTRES. - Thèse vétérinaire, Toulouse, N° 28, 1949, in-8 (72 pages).

LOISEAUX (Michel)

Le Curare. -- Son Emploi en Médecine Vétérinaire. - Toulouse - Imp. NAN-MESTRES. - Thèse vétérinaire, Toulouse, N° 28, 1949, in-8 (72 pages).

LOISEAUX (Michel)

Le Curare. -- Son Emploi en Médecine Vétérinaire. - Toulouse - Imp. NAN-MESTRES. - Thèse vétérinaire, Toulouse, N° 28, 1949, in-8 (72 pages).

~~1948 Peters Ill. 1881/83 Clinton to Ind.~~

2723 D14 Whitehead Tex/Bite Delft 23-10-43

~~Vgog D. m. Wochsch 6g (1943) Phil. p.c. 20/6 44~~

~~A. d. Rostock 936 H. Timm Path. Le. HS 27/6 44~~

2390 C14 Spreeau, Ed. Haleema 20/6 44

Thise Thasbury 433. Bennion, ~~Lt. Withers 3.8~~

Leptospirosis

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 28

LE CURARE
Son Emploi en Médecine Vétérinaire

THÈSE
POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue publiquement en mai 1949
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

MICHEL LOISEAUX
né le 21 Avril 1923, à Saint-Quentin (Aisne)

JURY
Président : M. CAUJOLLE, Professeur à la Faculté de Médecine
Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire
M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire

TOULOUSE
IMPRIMERIE NAN-MESTRES
21, Rue d'Embarthe, 21

1949

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires	MM. Cuillé. Martin.
Professeur honoraire	Leclainche.
Directeur	Pons.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	Godfrain.
Anatomie	Florentin.
Physiologie	Brunaud.
Anatomie Pathologique. — Inspection des viandes	Lombard.
Parasitologie	Brizard.
Médecine	Darraspen
Chirurgie	Lasserre.
Pathologie du Bétail	Berthelon.
Maladies Microbiennes	Saurat.
Zootechnie	Pons.

AGRÉGÉS

Anatomie	Benoit.
Medecine	Florio.
Chirurgie	Puget.
Zootechnie	Ladrat.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	Tournut.
Maladies Microbiennes	Lautié.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des Poissons	Secondat.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

R. MNHN BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

CHARLES PORET

Vétérinaire

Chevalier de la Légion d'Honneur

Dont le souvenir est resté grand pour tous.

A MON PERE

Qui consacra toute sa vie à l'exercice d'une profession qui lui est si chère et qui me fit faire mes premiers pas dans la Pratique de la Médecine Vétérinaire.

A MA MERE

Faible témoignage de reconnaissance pour la grande affection dont elle m'entoura de tous temps.

A MA SŒUR

A MES GRANDS-PARENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CAUJOLLE

Professeur à la Faculté de Médecine

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

Professeur de Pathologie et de Clinique Médicales
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a été pour nous un maître dévoué et bienveillant, qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse sympathie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRE

Professeur de Pathologie et de clinique chirurgicales
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'Honneur

Respectueux témoignage de reconnaissance.

A NOS MAITRES
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE
DE TOULOUSE

INTRODUCTION

Voilà cent ans que Claude Bernard *a étudié le Curare et fait des communications qui sont restées mémorables ; quarante ans, que Madame et Monsieur* Lapicque *ont développé leur théorie de curarisation.*

On est enfin parvenu, grâce aux constants progrès de la chimie, à une ère de réalisation pratique, du curare. Les curares, y compris les curarisants, sont nombreux de même que leur champ d'application. — Le curare trouve chaque jour des applications nouvelles en Médecine humaine. — Les applications en Médecine Vétérinaire ne sont pas moins nombreuses et aussi intéressantes. — C'est de ces applications que nous allons nous entretenir.

Après avoir brièvement étudié le mode d'action du curare sur le système nerveux, nous indiquerons les principales spécialités que le praticien possède à sa disposition ainsi que leur différente constitution chimique. — Nous examinerons ensuite les principales applications médicales à savoir :

— *Application chirurgicale : Anesthésie, contention.*

— *Application dans les affections spasmodiques d'ordre nerveux.*

— *Application dans le traitement du tétanos.*

— *Application obstétricale.*

— *Application dans l'Intoxication par la strychrine.*

Grâce aux observations effectuées nous établirons une posologie très délicate à fixer.

Nous espérons que le lecteur prendra connaissance de notre ouvrage avec intérêt et que le côté pratique que nous avons surtout cherché à développer lui sera de quelque profit.

I. — HISTORIQUE

Le curare est un poison violent préparé par quelques peuplades pour la plupart anthropophages qui habitent les forêts voisines du Haut Orénoque du Rio Nègro et de l'Amazone. « De tout temps, écrivait Claude BERNARD, le curare a été caractérisé par la plus remarquable de ses propriétés, celle d'être un poison violent quand on l'introduit dans une plaie ». Le Capitaine anglais CLAPPERTON, voyageant en Afrique Centrale, parle des flêches empoisonnées dont les naturels se servaient pour la chasse et « qui seraient chargées d'un poison assez subtil pour qu'une seule suffise à tuer un éléphant ». Le curare possède une réputation légendaire de toxicité et l'idée d'en injecter à l'homme soulève quelque crainte. — Depuis les premiers stades sur le curare, des doutes ont toujours subsisté sur la composition exacte du Curare. Les voyageurs enquêtant à ce sujet se sont heurtés au mutisme des Indiens.

1° *Préparation du Curare chez les indigènes.* — Le Curare des Nambikwaras, est de nature végétale. Une seule plante est utilisée pour sa fabrication, un strychnos. La grosse racine pivotante est grattée pour en obtenir l'écorce imprégnée d'un suc rouge et gommeux, seule partie de la plante employée. On pratique d'abord l'épuisement de l'écorce par de l'eau froide. Puis filtration et ébul-

lition rapide dans un pot. On retire l'écume rouge qui se forme. On fait bouillir pendant cinq à dix minutes puis on concentre à la chaleur douce pendant deux ou trois heures jusqu'à caramélisation. Suivant le degré de concentration on obtient un liquide épais, brun, prêt à être conservé longtemps. Les Nambikwaras empoisonnent avec le curare, la pointe de grandes flèches dentées utilisées pour la guerre ou pour la chasse. Autour de la blessure la chair des animaux est teintée de jaune, le morceau est coupé et jeté. Ils ne connaissent pas de contrepoison. Pour l'homme, toute blessure au tronc est mortelle.

La toxicité et les propriétés curarisantes sont très élevées. Chez les mammifères et les oiseaux, il provoque des crampes, puis des tremblements et des secousses musculaires. La paralysie flasque s'installe très vite amenant la mort par asphyxie. Un chien de huit kilogrammes ayant conservé quinze minutes dans la cuisse la pointe d'une flèche (quarante cinq millimètres) est, en trois minutes, incapable de se tenir sur pattes. Il y a arrêt de la respiration en quarante minutes, du cœur en quarante cinq minutes. L'injection intraveineuse chez un chien de même poids de deux centicubes de solution au dixième, le tue en trois minutes.

2° *Histoire de la transformation du poison des flèches des Indiens en un agent médical :*

Le Curare a été connu de la Science depuis 1595 quand Hakbeyt le mentionna dans sa description du voyage de Sir Raleigh Walter à Orinoco. En 1841, Claude Bernard dans une série d'expériences physiologiques fameuses, confirma l'observation

que Watterton et Brodie firent en 1814 sur l'action du curare par interruption du mécanisme neuro-musculaire. La drogue par suite prit valeur dans les laboratoires de physiologie pour l'étude de l'activité musculaire. Les médecins et Claude Bernard le premier, avaient fondé des espoirs sur l'emploi thérapeutique du curare dans le traitement des maladies spastics des muscles mais il restait toujours sa réputation de poison. En 1938, Richard. C. Gill, un américain qui avait vécu dans les zones de la jungle les plus reculées de l'Emador et qui était familiarisé avec « la mort volante », comme le curare est surnommé dans la jungle, rapporta aux U. S. A. le premier échantillon de la drogue.

Le professeur Mac Intyre de l'Université de Nebraska suggéra l'emploi du curare aux premières études pharmacologiques. Les établissements Squibb-and-son fabriquèrent un produit purifié qui possédait l'action du curare sans ses effets toxiques. Ce premier produit est l'Intocostrine.

En 1940, le professeur Bennet de Nebraska eut recours à l'Intocostrine pour lutter contre l'intensité des contractions musculaires lors de la crise épileptique produite par convulsivothérapie en psychiâtrie. Les résultats furent satisfaisants et la pratique retenue. Les recherches ouvrirent la voie à de nombreuses utilisations du Curare notamment au cours des anesthésies pour obtenir une résolution musculaire parfaite sans grosse dose d'anesthésie.

La vogue du Curare, médicament longtemps oublié, refleurit sur l'initiative américaine. C'est la standardisation d'une préparation pharmaceuti-

que particulière qui est essentiellement la cause de son essor actuel. Si en médecine humaine le Curare va bientôt être d'un usage courant surtout en anesthésie, en médecine vétérinaire il n'a pas encore fait ses premiers pas bien qu'il y trouve d'aussi brillantes applications.

II. — MODE D'ACTION DU CURARE

Le curare introduit dans l'organisme par voie sous-cutanée ou intraveineuse, produit une paralysie motrice généralisée tout en respectant la sensibilité. Le sujet atteint est frappé d'immobilité et, si la dose est suffisante, meurt par arrêt de la respiration.

C. Bernard, le premier, étudiant l'action du curare indiquait déjà à l'Académie des Sciences dès dix-huit cent cinquante-six, que le curare agissait par la paralysie des nerfs moteurs. « Les membres, disait-il, refusent d'obéir à la volonté bien avant que la volonté et l'intelligence soient perdues ». L'animal entend sans qu'il puisse cependant exécuter des mouvements pour venir vers la personne qui parle. Le curare suspend les propriétés nerveuses des nerfs moteurs tout en conservant les propriétés nerveuses des nerfs sensitifs. Comment peut-on expliquer cette action ?

I. — *Théorie classique.* — La théorie classique limitait l'empoisonnement à une plaque motrice abstraitement conçue comme un organite spécial, interposé entre nerf et muscle.

II. — *Théorie de* Lapicque. — Mais cette théorie a disparu car on constate au contraire un empoisonnement du tissu musculaire lui-même dont l'excitabilité mesurée en fonction du temps

est modifiée profondément. La chonaxie du muscle augmente d'autant plus que la dose de curare est forte. A l'état normal, nerf et muscle ont sensiblement la même chronaxie. c'est l'isochronisme neuro-musculaire. Le nerf n'étant pas altéré par le curare, il s'établit une différence de chronaxie. Par suite l'onde nerveuse électrique devient incapable d'éveiller dans le muscle le phénomène électrique préalable à la contraction.

Dès 1867, Bruche avait reconnu dans le muscle curarisé une excitabilité plus lente que celle du nerf.

D'autre part, il est à remarquer que certains muscles qui sont tous des muscles lisses ne sont pas curarisables. L'effet physiologique du curare porte essentiellement sur le muscle strié. Il bloque de façon presque sélective la transmission de l'influx nerveux. Un muscle donné est d'autant plus sensible à ce poison que sa chronaxie est petite.

Chez la grenouille sous une dose de curare limitée, les membres postérieurs sont curarisés tandis que les antérieurs ne le sont pas. La chronaxie normale de ces derniers est à peu près le double de la chronaxie des premiers ; il est donc normal que les muscles lisses, avec des chronaxies de l'ordre du dixième de seconde c'est-à-dire deux mille fois plus grande que celle des muscles volontaires, ne soient pas curarisables ; il est aussi compréhensible que la paralysie curarique débute par les mêmes muscles et progresse toujours de la même façon chez les animaux d'une même espèce. Chez le lapin, les premiers muscles atteints sont ceux de la nuque et le dosage physiologique du curare est

basé sur cette donnée. Chez l'homme, les muscles atteints sont dans l'ordre :

1° les releveurs de paupières, (un des premiers signes des effets curarisant est la fermeture de l'œil) ;

2° les muscles du globe de l'œil d'où nystagnus et diplopie ;

3° Les extenseurs de la nuque.

4° les muscles de l'épaule ;

5° les muscles des membres ;

6° les muscles abdominaux ;

7° les muscles intercostaux ;

8° la langue ;

9° la glotte ;

10° le diaphragme.

Le cœur, muscle à contraction involontaire, est très peu curarisable. Les muscles lisses sont réputés incurarisables ; d'autre part l'on a constaté que l'effet psychologique sur le muscle est fonction de la concentration en curare, une faible concentration a une action modératrice ou relâchante sans perte de pouvoir de concentration volontaire, une augmentation plus forte paralyse les muscles. C'est la base même d'une application thérapeutique.

Il est maintenant acquis que l'action majeure du curare porte sur le système musculaire volontaire, cependant, le professeur Berda a constaté dernièrement un relâchement des muscles lisses de la trachée et des bronches pendant la curarisation. Il est donc permis de supposer que les muscles lis-

ses sont sensibles également au curare. Mais l'effet classique du curare reste bien l'inhibition de la réponse musculaire à l'excitation du nerf moteur. Désormais physiologiquement défini, le curare éveilla au cours des dernières années, l'attention des chimistes, puis fut placé dans l'arsenal thérapeutique.

FORMES ET PRODUITS UTILISES STANDARDISATION

Le curare est uniquement un traitement des symptômes qui jadis laissaient la maladie évoluer avec ses faibles chances de guérison et qui aujourd'hui permet de laisser à une médication causale le temps d'agir, encore faut-il l'employer à dose bien réglée. Or, jusqu'à ces dernières années, cette dose devait être modifiée d'échantillon à échantillon. On eut donc de nombreux mécomptes et par suite, le curare disparut de l'arsenal thérapeutique. Mais les américains l'ont tiré de cet oubli et ont réussi à le standardiser.

1. — Curares primitifs

a) *Différences quantitatives :*

Jusqu'alors, nous n'avions guère sous le nom de curare, que des préparations de sauvage réalisées suivant des recettes de sorciers avec des plantes locales uniquement, les curares obtenus variaient donc de tribu à tribu. Ils étaient contenus dans des récipients variés, pots de terre, calebasses, tubes de bambou et leur activité était différente d'un échantillon à l'autre ; la nature du récipient est une indication de la variété du curare considéré

car elle révèle une provenance qui implique elle-même une flore spéciale.

b) *Différences qualitatives :*

Outre ces différences quantitatives, il y a également des différences qualitatives quant à l'action véritable sur les centres nerveux. Certains curares sont des convulsivants, d'autres, des narcotiques.

I. — *Orthocurares :*

Les curares de calebasse provenant surtout de Guyane ont un pouvoir narcotique ; c'est essentiellement la sorte utilisée par Claude Bernard et sur lesquels sont fondées les observations classiques, ils provoquent la véritable curarisation de Claude Bernard.

II. — *Paracurares :*

Les curares en pots de terre cuite ont assez souvent une action excitante, certains curares en tube de bambou ont une action convulsivante. Ils ont une action centrale opposée à celle des orthocurares. Ils provoquent une curarisation périphérique mais avec des nuances et n'aboutissent que secondairement au décrochement musculaire. Il y a chez le sujet curarisé par une paracurare d'abord agitation, puis impotence fonctionnelle avec spasmes fonctionnels incoordonnés ; on peut séparer ces deux catégories de curare : on ajoute à la solution aqueuse curarisante de la soude ou de l'alcool, il y a précipitation ; l'orthocurare suit le précipité et le paracurare passe dans le filtrat.

Les orthocurares quant à leur action nerveuse peuvent donc être rapprochés des barbituriques et du chloral et les paracurares de la caféïne et de la strychnine. Mais cette action variable sur le système nerveux n'a pas une grande importance au point de vue pratique. Seule compte ici l'activité sur le muscle. Le progrès dans la thérapeutique curarisante a été la standardisation de cette activité.

2. — Curares standardisés d'origine végétale

La standardisation a été l'œuvre des Américains surtout Mac Intyre et Holladay.

I. — *Intocostrin* T

C'est une préparation des firmes américaines Squibb.

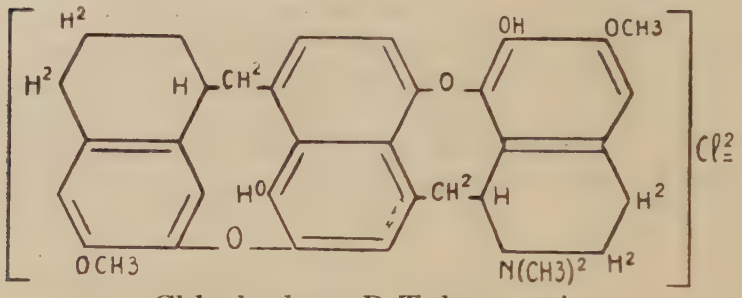
A) *Composition chimique :*

C'est un extrait de curare purifié tiré du Chodendon Tomentosum, espèce importante de Menispermacées connue des Indiens sous le nom d'Ampi-Huasca.

Le curare brut s'est montré posséder, après des essais physiologiques, une action proprement curarisante. Les méthodes spéciales de fabrication éliminent la plupart des résines hydrolysables qui constituent une grande partie de la drogue brute.

En 1943, Wintersteiner et Dutcher de l'Institut Squibb, isolaient des extraits de curare naturel un sel cristallisé à haute action curarisante, le chlo-

rhydrate de D Tubocurarine. Il répond à la formule développée suivante :



Chlorhydrate D Tubocurarine

B) *Standardisation :*

Les curares « Intocostrine » et « D Tubocurarine » sont expérimentés biologiqement par la technique de la chute de la tête du lapin. Ils sont minutieusement étalonnés afin de permettre des comparaisons directes. Une base en terme d' « unité » a été adoptée.

Primitivement, l'unité était définie comme « l'activité de 1 milligramme d'une poudre de curare standard ». Cependant le chlorydrate de D Tubocurarine cristallisé a maintenant remplacé la poudre curare standard. Une unité de curare est maintenant définie comme l'activité de 0 milligramme 15 de chlorydrate de D Tubocurarine cristallisé.

C) *Présentation :*

L'Intocostrine T est une solution isotonique aqueuse de D Tubocurarine vendue en flacons de 5 cc. ou 10 cc pour administration par voie parentérale.

La solution est stable et ne se trouble pas dans les conditions de stockage normal. De plus elle est indemne de toute impureté capable de produire des effets toxiques. Chaque centimètre cube correspond à 3 milligrammes de chlorydrate de D Tubocurarine soit 20 unités.

D) *Pharmacodynamie :*

1° *Action musculaire :*

Les doses thérapeutiques d'intocostrine T produisent les actions nerveuses suivantes :

Ptosis-impossibilité du relever de la tête ; relâchement ou paralysie complète des muscles de l'arrière train ;

2° *Action sur l'appareil respiratoire :*

A dose thérapeutique l'Intocostrine produit une dyspnée plus ou moins intense.

A dose plus élevée, les derniers muscles atteints sont les intercostaux et le diaphragme. A ce moment, la respiration devient très difficile, il y a même apnée et asphyxie.

3) *Action sur l'appareil circulatoire :*

Action très variable à cause de nombreux facteurs entrant en jeu : doses injectées, concentration de la solution injectée, vitesse d'injection.

Généralement, une injection lente d'une dose moyenne qui n'inhibe pas la respiration n'agit ni sur la pression sanguine ni sur l'appareil cardio-vasculaire.

A dose plus importante, la pression sanguine peut s'élever lorsque la respiration se ralentit.

Quand une dose excessive est injectée rapidement, la pression sanguine peut tomber brusquement.

E) *D Tubocurarine Forte dose :*

Comme l'Intocostrine T, c'est une solution de D Tubocurarine mais à forte dose. Cette présentation est employée seulement en anesthésie par voie endoveineuse concurremment avec un barbiturique.

Chaque centimètre cube contient 100 Unités, soit 15 milligrammes de D Tubocurarine. Cette solution est très peu acide ce qui permet son mélange aux barbituriques. Cependant, elle ne peut être injectée qu'après dilution pour éviter l'administration d'une dose trop forte.

F) *D Tubocurarine en solution Huileuse :*

Cette présentation contient 27 milligrammes de D Tubocurarine soit 180 Unités et 48 milligrammes de Myricin principe cristallisé de la cire d'abeille, en suspension dans de l'huile. A cause de la lente absorption, cette présentation procure un relâchement des spasmes musculaires plus prolongé. Elle est administrée par voie intra-musculaire.

II. — *Contency*

Préparation d'une firme brésilienne l'Institut Vidal Brazil.

A) *Composition chimique :*

La substance curarisante active est la methyl Bebeerine qui provient de la methylation de la Bebeerine. La Bebeerine est un alcaloïde extrait d'une plante : la Paréra Brava.

B) *Présentation :*

Solution à 0,5 % de chlorhydrate de methyl éther Bebeerine livrée en flacons de 10 cc.

C) *Pharmacodynamie :*

a) *Action sur le système musculaire :*

A la dose de 1 milligramme pour un pigeon de 300 grammes, le chlorhydrate de dimethyl ether Bebeerine provoque la paralysie flasque des membres inférieurs, des muscles du cou et des ailes.

b) *Action sur le système respiratoire :*

Par injection de la dose précédente les mouvements respiratoires du pigeon persistent.

3. — Curarisants de synthèse

Des recherches récentes ont prouvé que la curarisation n'est point l'apanage des toxiques végétaux et qu'elle peut être reproduite intégralement à l'aide de dérivés synthétiques.

D. Bovet et B. N. Halpern particulièrement étudièrent l'action physiologique de ces curares de synthèse. Il en résulte que certains de ces curares sont dépourvus des inconvénients des curares naturels notamment la faible marge entre la dose toxique et la dose curarisante.

La D Tubocurarine, à constituants physico-chimiques bien déterminés, constitue l'étalon de choix pour les curares de synthèse, son pouvoir curarisant est affecté de la valeur 100, chiffre auquel est rapportée la valeur des autres produits essayés.

Les essais sur les animaux entiers sont basés sur

la suppression du tonus musculaire phénomène pouvant être rendu visible sur l'animal. Sur les mammifères le test le plus employé est celui de la chute de la tête du lapin. Les essais sur les organes isolés se font surtout sur le nerf Phrénique du rat ou sur le muscle rectus abdominis de la grenouille.

I. — *Flaxedil* 3.697 RP

Les usines Rhône Poulenc Spécia étudièrent de nombreux corps de synthèse 3.381 RP, 3.602 RP et 3.565 RP. Le dernier qui fut retenu pour l'usage clinique, celui présentant la plus grande marge de sécurité est le 3.697 RP commercialisé sous le nom de Flaxedil.

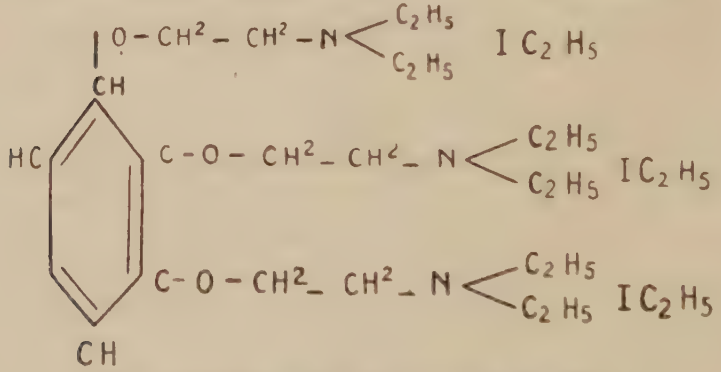
C'est un éther de Polyphénol n'ayant que très peu d'effets cardio-vasculaires.

a) *Constitution chimique :*

Le Flaxedil est le Triiodœthylate de tri (diethylaminœthyloxy) 1-2-3 benzène de formule brute

C30 H60 O3 N3 I3

Il répond à la formule développée suivante :



Son poids moléculaire est de 891.

A l'état pur, le 3.697 RP se présente sous l'aspect d'une poudre blanche, amorphe, inodore, de saveur légèrement amère, son point de fusion est compris entre 145° et 150°. Il est très soluble dans l'eau, l'acétone aqueuse, les alcools éthyliques et méthyliques, peu soluble dans l'acétone anhydre, l'éther, la benzine et le chloroforme.

Les solutions de Flaxedil sont stables et peuvent être conservées sans altération à la température ordinaire.

b) *Pharmacodynamie :*

1. — *Action sur le système musculaire*

Chez le chien l'excitation du bout périphérique du sciatique n'entraîne plus aucune réponse du gastrocnémien, une à deux minutes après l'injection de 1 milligramme par kilogramme de Flaxedil.

La résolution musculaire totale s'obtient aisément sans qu'il faille recourir à des doses excessives et sa durée est suffisante, malgré l'élimination rapide.

Son action est particulièrement régulière ce qui confirme l'opinion du professeur Lapicque selon laquelle les curares de synthèse offrent « de meilleures garanties de constance ».

Le processus de curarisation se déroule suivant un rythme bien défini, toujours semblable à lui-même, et intéresse successivement :

— les releveurs des paupières,
— les masticateurs,

— la musculature des membres antérieurs puis postérieurs en débutant par l'extrémité proximale,

— les abdominaux,

— les intercostaux,

— les muscles de la glotte,

— le diaphragme en dernier lieu.

Résolution musculaire rapide (4 minutes), totale à dose suffisante, durable (50 minutes) et constante, réveil rapide.

2. — *Action sur l'appareil respiratoire*

Cette action ne fait que traduire le relâchement des muscles respiratoires. Il semble que le délai séparant la paralysie des muscles abdominaux de celle du diaphragme soit plus étendu avec le 3.697 RP qu'avec les curares naturels, il s'en suit une marge de sécurité sensiblement accrue et la faculté d'éviter l'atonie diaphragmatique.

3. — *Action sur l'appareil circulatoire*

Le 3.697 RP n'exerce aucun effet nocif sur le myocarde et il ne semble point déterminer de tonus vasculaire. Il peut être utilisé chez les cardiaques sans aggraver leur état. Au point de vue humoral, on n'enregistre aucun retentissement ni sur la circulation ni sur les constantes biologiques sanguines. Le temps de coagulation a tendance à diminuer.

Le pouls est légèrement accéléré comme au cours de toute anesthésie. La tension artérielle

n'est pas modifiée. L'expérimentation sur l'animal confirme d'ailleurs l'inocuité du produit pour l'appareil circulatoire. Chez le chien chloralosé et mis en respiration contrôlée, il faut injecter une dose de 1 milligramme par kilogramme de poids pour obtenir une faible diminution de la pression carotidienne alors que la dose curarisante n'est que de 1 milligramme par kilogramme.

4. — *Action sur le système nerveux autonome*

Contrairement à la D Tubocurarine, le Flaxedil est dépourvu d'action secondaire sur la cholinesterase. A la concentration de 1 milligramme par kilogramme il est sans effet sur l'intestin isolé du lapin. N'intervenant pas dans la vaso motricité il ne modifie point l'aspect des téguments. Instillé dans l'œil du chat (V gouttes d'une solution à 1 %) il n'amène aucune contraction du muscle irien. D'autre part, les sécrétions sudorales et bronchiques demeurent inchangées. Les propriétés sympathicotoniques permettent de supprimer les incidents vagotoniques de la nausée barbiturique.

5. — *Action sur le système nerveux central*

Aux doses habituelles n'affecte pas sensiblement le névraxe.

6. — *Action sur les viscères*

Dépourvu de toute agressivité pour les parenchymes viscéraux, n'entrave pas le métabolisme hépatique. On peut donc intervenir sur les ictériques.

N'a aucune action sur la digestion et le transit intestinal. Le relâchement des sphinters est obtenu avec des doses faibles. Aussitôt l'injection on constate une miction et une défécation anormalement importante.

7. — *Curare et Histamine*

Les curarisants naturels possèdent des propriétés histaminogènes et sont susceptibles de déclancher de véritables chocs histaminiques avec effondrement de la tension artérielle et bronchospasmes. Le Flaxédil présente une absolue neutralité à l'égard de l'histamine.

Ceci est d'autant plus important que la Prostigmine antidote du curare ne peut agir que sur les effets musculaires et non sur une action histaminogène.

C) *Présentation :*

Boîtes de 10 ampoules de 2 cc. à 2 %.

Chaque ampoule contient donc 40 mgr.

Il est préférable de diluer dans 18 centimètres cubes de sérum physiologique ou d'eau stérile afin d'obtenir une solution à 2 % facilitant l'administration de dose plus précise.

II. — *Relaxar*

Connu en Angleterre sous le nom de Myanésine

A) *Constitution chimique :*

Le relaxar est le :

dihydroxy (2 methylphénoxy) propane.

B) *Pharmacodynamie :*

a) *Action sur le système musculaire :*

Le relaxar provoque le relâchement musculaire en exerçant une action dépressive sur l'excitation reflexe de la moëlle épinière.

Des lapins recevant une dose de relaxar de 10 à 12 milligrammes par kilogramme par voie endoveineuse, présentent un relâchement rapide. Les doses de 30 à 50 milligrammes par kilogramme produisent une paralysie flacide sans perte de connaissance. Les lapins récupèrent leur force musculaire de cinq à dix minutes après l'injection. Chez un homme, M. BOURREAU signale que l'injection de 27 milligrammes par kilogramme a produit une certaine faiblesse des muscles des membres et un relâchement abdominal complet sans anesthésie. Le sujet n'a aucune difficulté à parler et à énumérer les symptômes qu'il ressent.

b) *Action sur le système respiratoire :*

Action dépressive comme tous les curares.

c) *Action sur le système circulatoire :*

Provoque une dépression circulatoire périphérique avec pâleur du visage.

C) *Présentation :*

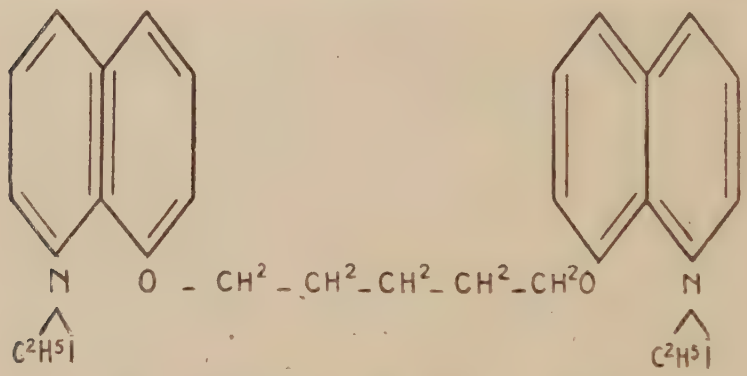
Ampoule de 10 cc. contenant 1 gramme de substance active.

III. — 3.381 RP

A) *Composition chimique :*

C'est le :

di-iodoethylate de bis (quinoleyl oxy 8) 1-5 pentane



C'est le premier dérivé de synthèse.

B) *Pharmacodynamie :*

a) *Action musculaire :*

L'injection intraveineuse chez le lapin de 0,0005 gramme par kilogramme est immédiatement suivie d'une diminution du tonus musculaire, d'une paresse du train postérieur gagnant le train antérieur et d'une atténuation du reflexe oculopalpébral.

Chez le chien, l'injection de 0,002 gramme par kilogramme, du produit de synthèse est suivie en quelques minutes de l'inexcitabilité du nerf sciatique, puis d'une paralysie des effets de l'excitation du nerf phrénique sur le diaphragme.

b) *Action sur le système respiratoire :*

La respiration d'abord légèrement accélérée devient spasmodique, tandis que le cœur bat normalement. A dose toxique, l'animal meurt par arrêt respiratoire.

INDICATIONS CHIRURGICALES DU CURARE

I. — Historique de son emploi en chirurgie.

Le curare n'est ni un anesthésique ni un analgésique. Cependant, deux chirurgiens américains audacieux Whitacre et Fisher ont, par injection de dose massive de curare, obtenu un relâchement musculaire total et une apnée prolongée. Grâce à la respiration artificielle, ils ont pu pratiquer des opérations. Ces deux chirurgiens affirment que leurs patients avaient perdu connaissance. Pour trancher ce point, un américain non moins audacieux que ses deux prédécesseurs, s'est fait injecter une dose massive par voie endoveineuse. A aucun moment, rapporte-t-il, il n'y a eu ni perte de conscience ni diminution de la sensibilité ou de la mémoire, toutes les sensations cutanées et douloureuses persistèrent.

Ceci interdit donc l'emploi du curare seul comme anesthésique, car, comme disait Claude Bernard, « le patient serait un vivant enfermé dans un mort ».

Aussi, le curare n'est plus employé qu'au titre d'adjuvant des anesthésiques généraux ou locaux pour obtenir un relâchement musculaire complet.

L'anesthésie par les barbituriques en effet n'amène pas une résolution musculaire totale et

notamment n'amène pas de relachement des muscles abdominaux. Pour y pallier l'on utilise le curare comme adjuvant.

Si l'on injecte une dose inefficace de barbiturique et une dose sans efficacité de curare on obtient une narcose profonde sans excitation préalable avec relâchement musculaire total. Le curare a eu une action « potentialisatrice » sur certains anesthésiques. Il en résulte au cours des anesthésies combinées au curare une diminution de la dose utile de l'anesthésique. L'introduction du curare en anesthésie, en permettant d'améliorer la qualité de la narcose et de diminuer l'intoxication anesthésique, a marqué une étape importante dans l'emploi de cette spécialité surtout pour les interventions qui requièrent une résolution musculaire complète.

II. — Application clinique

A) *Chirurgie abdominale :*

Le curare produit un relâchement complet de la paroi abdominale. Ce relâchement est de nature à faciliter la tâche du chirurgien lors d'intervention intrapéritonéale. Les muscles acquièrent une étonnante flascidité et se laissent écarter avec la plus grande facilité. La masse intestinale n'a plus tendance à faire hernie à travers l'incision. Les viscères peuvent être explorés et extériorisés sans aucune difficulté.

D'autre part, la marge séparant la relaxation des muscles abdominaux de celle du diaphragme est suffisante pour que n'apparaisse pas une résolution diaphragmatique prématurée ; cependant, en

chirurgie, on peut pousser l'effet du curare jusqu'à l'inertie diaphragmatique et passer à la respiration contrôlée.

Si l'action du curare est assez durable pour laisser le chirurgien opérer en toute quiétude, elle est cependant temporaire et ne suscite aucune perturbation du transit intestinal, pas de vomissements.

Indications :

Castration ;

Ovariotomie de la chatte ;

Kystérotomie, Hystérectomie ;

Ablation Penis du chien. — Ablation de tumeur de la chienne ;

Entérotomie du chien ;

Réduction de prolapsus rectal chez les grandes femelles.

De précieux renseignements nous ont été fournis par l'Institut Vita Brazil de Niteroi (Brésil) à ce sujet. Cet Institut emploie couramment le curare en médecine vétérinaire. D'autre part, M. Antonio Pirès dans un article intitulé « Un excellent auxiliaire de la chirurgie des équidés, le Curare », nous indique dans la Revue du Centre des étudiants de Buenos Aires, quelques opérations par lui réalisées avec le concours du curare. La substance curarisante employée est le Contency.

Cheval n° 1. — Opéré pour éléphantiasis du Prépuce ;
opération de l'animal non à jeun.

Poids 166 kilogs ; dose 4 cc. de Contency injecté.
Chute de l'animal en 2 mn. 45 sec.

Cheval n° 2. — Castration par ligature.
Poids 328 kilogrammes.
1re dose de Contency : 7 cc.
2me dose de Contency : 4 cc. injecté à 5 mn. d'intervalle.
Chute 3 mn. après.

Cheval n° 3. — Amputation du Penis.
Poids 386 kilogrammes.
Injection de 9 cc. de Contency.
Chute 3 mn. après.

Cheval n° 4. — Névrotomie.
Poids 210 kilogrammes.
Injection 4 cc. 5 de Contency.
Chute 3 mn. après l'injection.

B) *Chirurgie des membres :*

Certaines opérations telles que les névrotomies, l'amputation d'un membre chez un petit animal, les opérations du pied chez le cheval (clou rue-crapaud-javart), l'ablation de phalange chez les bovins, requièrent tout spécialement l'emploi du curare grâce à la paralysie flasque qu'il procure. Une anesthésie locale sera seule effectuée. Puis une injection endoveineuse d'un produit curarisant facilitera la contention de l'animal et permettra au chirurgien d'opérer sans avoir à se préoccuper des réactions de l'animal.

C) *Chirurgie de la tête :*

Toujours à cause de la résolution musculaire

qu'il produit, le curare sera indiqué dans les opérations de :

— Cataracte chez le chien ;
— Enucléation de l'œil chez le chien.
— Extraction dentaire chez les grands animaux ;
— Trépanation ;
— Opération de Willams chez le cheval.

III. — Curare et chirurgie vétérinaire

A) *Anesthésie combinée au curare :*

Comme nous l'avons dit plus haut, le curare agissant uniquement sur les nerfs moteurs, il est nécessaire de compléter cette action par celle d'un barbiturique. Mais cet anesthésique n'agira que comme adjuvant du curare et non le curare comme adjuvant de l'anesthésique. Une dose importante d'anesthésie additionnée d'une petite dose de curare peut faire courir au patient des risques sérieux e tdétermine habituellement une prostration post-opératoire prolongée... Une dose même importante de curare additionnée d'une petite dose d'anesthésie ne détermine aucun phénomène dangereux. Il ne faut donc pas recourir au curare pour obtenir une résolution musculaire que l'on n'a pu réaliser par l'administration d'une dose déjà trop importante d'anesthésique.

Le curare en plus de la résolution musculaire obtenue, permet donc d'éviter les inconvénients opératoires et post-opératoires d'une anesthésie profonde.

On pratique d'abord une anesthésie de base,

puis une narcose au chloroforme, éther ou pentothal. Quelques secondes avant l'opération ,on pratique l'injection endoveineuse de curare.

Cependant les doses respectives de curare et d'anesthésique à injecter sont très difficiles à déterminer et demeurent souvent individuelles. Leur posologie est basée surtout suivant le poids de l'animal. Lors de l'anesthésie à l'éther, les doses de l'anesthésique sont à ramener au tiers des doses habituelles.

Le réveil obtenu est calme et rapide. Cependant il est moins prompt si l'on a utilisé l'éther. Dans le cas d'une dépression respiratoire se prolongeant outre mesure, une injection intraveineuse d'un antidote favorisera le retour à la normale.

Le curare adjuvant des anesthésiques est d'un usage maintenant fréquent en chirurgie humaine. En chirurgie vétérinaire il n'a encore que très peu de pratique. Mais on consultera avec intérêt une thèse de M. Faille de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, parue récemment à ce sujet.

B) *Curare employé comme paralysant :*

Le curare n'est pas un anesthésique, il n'est qu'un paralysant. Cette dernière propriété peut être d'un précieux secours dans la pratique de la chirurgie vétérinaire. Elle permet en effet une contention des plus aisées sur l'animal. Par une simple injection intraveineuse de curare, l'animal en quelques secondes s'affaisse inerte, les membres privés de tout mouvement. Il n'est pas nécessaire de recourir à des aides plus ou moins habiles, de les exposer à des accidents en plaçant les entravons, de payer soi-même de sa personne dans

l'abattage de l'animal. De plus, il n'y a aucun risque de fracture osseuse consécutive à une chute forcée et une défense de l'animal. Pour le vétérinaire, la paralysie produite est tellement flasque que l'on réussit les opérations dans de meilleures conditions qu'avec l'hydrate de chloral. En chirurgie vétérinaire, le curare se montre donc un excellent « moyen » de contention.

Dans les opérations de castration, névrectomie, opération de Willams le curare est à recommander par la paralysie flasque produite sans avoir recours à un anesthésique. Dans l'opération des hernies on pourra lui adjoindre une anesthésie locale profonde, de même pour l'hystérectomie de la chienne.

Lorsque l'effet du curarisant aura cessé, l'animal se relèvera seul et sans présenter les troubles moteurs semblables à ceux consécutifs à une anesthésie. La durée de la paralysie par voie endoveineuse est, chez le cheval, de cinquante minutes avec le Flaxédil.

En médecine vétérinaire, le curare employé seul sans anesthésique permet donc une contention facile, une tranquillité de chute et une immobilité parfaite. Mais son emploi requiert deux précautions essentielles :

— de faire une injection endoveineuse très lente (une minute) ;

— tenir prêt un produit antagoniste.

CURARE ET AFFECTIONS NERVEUSES

I. — Historique de cet emploi en Médecine humaine

Depuis Meduna, en 1935, on traitait divers troubles mentaux en provoquant des crises épileptoïdes par injection de certains médicaments notamment d'un dérivé du camphre, le Cardiazol. On obtenait de nombreux succès psychiatriques avec cette méthode. Mais la violence des convulsions était telle qu'il se produisait fréquemment des luxations et même des fractures. En 1938, on substituait au Cardiozol la vertu épileptogène d'un bref passage de courant alternatif à travers le crâne. C'est l'électrochoc. Mais le danger des lésions squelettiques restait le même. Il fallait adoucir les convulsions sans interférer avec les effets bienfaisants de la crise. Personne n'a oublié ce roman qui fit grand bruit « Corps et Ames » dont tel personnage médecin psychiâtre, acquiert la célébrité pour avoir découvert le moyen d'atténuer justement par le curare ces convulsions dangereuses. C'est en réalité Bennet qui, en 1940, eut l'idée d'atténuer les convulsions de l'électrochoc en recourant à ce véritable débrayage neuromusculaire que procure le curare. Cette méthode est maintenant couramment employée.

D'autre part, le Curare est maintenant employé dans la réduction des contractures musculaires pathologiques sans la suppression de la contractibilité normale volontaire. Il trouve son application dans le traitement de toutes les affections du système nerveux acompagnées d'une contracture musculaire permanente ou déterminant des paroxysmes convulsifs.

II. — Les applications possibles en Médecine vétérinaire

La forme nerveuse de la maladie de Carré chez les jeunes chiots, qui avant la guerre était une évolution rare, est devenue maintenant la forme la plus fréquente, plus fréquente que la forme respiratoire. Si c'est une affection fréquente, c'est aussi une affection incurable. On peut penser faire disparaître ces contractions spasmodiques généralisées ou localisées dues à une méningo-encéphalomyélite, par des injections de curare. Généralement, le soulagement de la spasmodicité n'apparaît qu'après plusieurs jours de traitement. Mais cette amélioration n'est que passagère. Cependant un traitement concomitant à la Bevitine et au Glycosthène serait certes capable de donner des résultats.

Le curare doit ici s'administrer par voie intramusculaire. Si l'on emploie l'Intocostrin, on pourra avoir recours à une solution huile et cire blanche soit une suspension de 3 % de D Tubocurarine, dans un mélange de 4 % de cire blanche dans de l'huile.

La Maison Spécia ne livre pas encore de Flaxedil en solution huileuse, mais il sera possible de dissoudre le Flaxedil dans du Subtosan ce afin de réaliser une absorption beaucoup plus lente, et un effet moins fugace.

Les injections devront être faites plusieurs fois par jour. Leur dose sera à établir par le clinicien lui-même. D'autre part, dans l'emploi du Flaxedil intra-musculaire, il sera bon d'ajouter de la scurocaïne au mélange Subtosan Flaxedil car ce dernier est irritant.

Cependant ce traitement n'a pas encore été expérimenté sur une grande échelle et il est impossible d'affirmer si dans la maladie de Carré, « maladie à surprises », il donnera d'aussi bons résultats que dans le traitement des spasmodicités humaines.

CURARE ET TETANOS

I. — Historique :

Le tétanos est le trouble convulsif le plus sévère connu. Dès 1856, Claude Bernard présentait à l'Académie des Sciences trois cas de tétanos traités par le curare. « Poison pas plus dangereux, fit-il remarquer en réponse à des craintes exprimées par Velpeau, que l'atropine ou la strychnine ». Cette communication eut un grand retentissement et la littérature médicale des années qui suivirent, relate de nombreux emplois du curare contre le tétanos.

Dans une communication à l'Académie des Sciences en 1859, Vella indique qu'à la suite d'injection de curare sur des malades atteints de tétanos depuis quatre à six jours par blessure par coups de feu, il constate un calme et un relâchement musculaire qui soulage beaucoup les malades. Après chaque application du curare sur la plaie, continue-t-il, il y a diminution de la rigidité tétanique et le malade peut boire. Après disparition des effets du curare les symptômes réapparaissent. Le curare, qui au début éloignait les accès, a fini par les faire disparaître complètement.

II. — Application en Médecine humaine

Les premières tentatives de Claude Bernard tombèrent bientôt dans l'oubli. En effet, on avait pensé que le curare pouvait guérir le tétanos. Il est seulement capable d'en diminuer les symptômes convulsifs.

Récemment, quelques cas de tétanos ont été traités par le curare en médecine humaine.

Dans le tétanos on emploie le curare médicamentation symptômatique conjointement à la méthode de Ramon. Injections de Flaxedil ou Intocostrin toutes les quatre heures et par voie intramusculaire. On constate que la première injection diminue sensiblement la contracture sans la faire disparaître totalement. On doit donc employer conjointement la sérothérapie, l'anatoxinothérapie et la curarisation. L'action du curare sur la contracture est indéniable, le soulagement obtenu signalé spontanément par le malade qui réclame ses injections, précise M. Laborit dans une communication récente de la Presse Médicale. D'autre part, il n'y a aucun effet nocif sur les émunctoires par des doses massives pendant plusieurs jours.

III. — Application en Médecine vétérinaire

En médecine humaine, le traitement du tétanos par le curare n'a fait l'objet que de quelques observations toutes récentes.

En médecine vétérinaire, son emploi n'a pas encore été tenté. Cependant, il est indéniable que

son administration doit être d'un précieux secours au praticien afin de diminuer la violence des contractures et d'atténuer les accès paroxistiques. Il sera employé concurremment avec des doses massives de sérum et d'Anatoxine. Il permettra à l'animal de continuer à se nourrir et c'est là un point d'une extrême importance car le pronostic est fatal dès que l'alimentation s'avère impossible.

On aura recours à des doses importantes de curare par voie intra-musculaire et en solution huileuse car la résorption est beaucoup plus lente. L'état du malade règlera la posologie. Le traitement sera poursuivi tant qu'il s'avérera nécessaire.

Il est vraisemblable que l'avenir confirmera l'intérêt d'une méthode qui apparaît dès à présent comme parfaitement légitime.

INDICATIONS OBSTETRICALES

Bien que les communications faites à ce sujet soient encore peu nombreuses, il semble néanmoins que les effets du curare sur l'utérus gravide offrent une perspective de recherches dont on ne saurait minimiser l'étendue.

MM. Laborit et Chaillot ont étudié l'influence du Flaxedil sur l'accouchement et ont fait une communication récente dans la Presse Médicale.

Des doses sans action sur les jonctions muyoneurales des muscles striés ont une action inhibitrice sur les synapses ganglionnaires. Ces doses sont appelées neuro-végétatives, elles ont une action spéciale sur le muscle utérin :

— elles augmentent les contractions rythmiques de l'utérus sans influencer le tonus ;

— elles élèvent le seuil de la douleur ;

— elles assouplissent le périnée ;

— elles gênent la dilatation du col en déterminant un spasme fréquent.

A la période d'expulsion l'obstacle du col ayant disparu, le curare ne présente plus que des avantages. Avec lui, la période d'inertie utérine n'existe plus. Les contractions deviennent puissantes, rapprochées, indolores. M. Laborit précise que, bien que les contractions soient très violentes, la parturiante ne les perçoit absolument pas.

Le Périnée est assoupli. Les douleurs de l'expulsion sont réellement abolies et l'on peut parler d'Analgésie. Si l'on admet que la douleur est due à la contraction de l'utérus ne pouvant faire céder l'obstacle, la souplesse de la filière pelvi-génitale minimise cet obstacle et supprime la douleur. De plus le curare élève le seuil de la douleur, la durée de l'expulsion est donc courte.

De plus, le décollement du placenta serait plus précoce et indolore.

D'autre part, le curare ne franchit pas la barrière placentaire et aucun retentissement sur le fœtus n'est donc à redouter.

Cette nouvelle application du curare encore presque inconnue en humaine ou du moins au point de vue pratique, peut être d'une aide précieuse pour l'obstétricien vétérinaire dans les cas d'inertie utérine aussi bien pour les petites que pour les grandes espèces.

INTOXICATION PAR LA STRYCHNINE

Le curare en produisant un relâchement musculaire et une paralysie flasque se montre un excellent contre poison de la strychnine. Expérimentalement il y a suppression ou atténuation des convulsions produites par la strychnine. On aura recours d'abord à une injection intraveineuse pour obtenir un effet immédiat et ensuite à des injections intra-musculaires pour prolonger l'action.

POSOLOGIE

Le curare loin d'être un poison terrifiant, est un médicament remarquablement inoffensif quand il est bien manié parce que son action est fugace et totalement reversible. Il s'élimine rapidement sans laisser la moindre trace de son passage dans l'organisme. Il est bien peu de médicaments aussi actifs et doués d'une telle inocuité.

Cependant la notion de la dose mortelle n'a aucun sens si l'on ne précise pas la rapidité de l'administration. Ainsi, une certaine dose peut être injectée dans la veine saphène du chien en une minute et demie sans le moindre accident. La même dose injectée brusquement en quelques secondes foudroie l'animal. C'est cette action foudroyante de très petites doses de curare rapidement injectées qui a fait à ce poison une réputation terrifiante.

Pourtant avec la dose double ou triple il n'y a pas d'intoxication durable. La respiration artificielle ramènera l'animal à l'état de santé et quelques heures après on peut recommencer la même expérience sur le même animal sans le moindre danger. Il n'y a donc aucune accumulation.

Le seul danger du curare est l'arrêt respiratoire qui peut se produire par injection trop rapide ou par injection de doses trop fortes.

Il sera donc toujours recommandé de diluer le

curare employé dans une certaine quantité d'eau stérile ou de sérum physiologique et de faire son injection intraveineuse le plus lentement possible, soit environ en une ou deux minutes.

I. — Voies d'administration

A) *Voie sous-cutanée :* Pratiquement inutilisée comme peu efficace.

B) *Voie buccale :* Par cette voie, le poison est pratiquement inoffensif comme l'avait fait remarquer Claude Bernard. Il y a en effet destruction partielle par la bile et les bactéries intestinales. D'autre part, l'élimination est très rapide .

C) *Voie endoveineuse :* La plus employée surtout lorsque le curare est employé concurremment avec un anesthésique. L'action est très rapide, à peine l'injection terminée. Mais cette injection devra être poussée très lentement.

D) *Voie intra-musculaire :* Permet une résorption plus lente du produit. Dans cet ordre d'idée on utilise maintenant des solvants retard comme pour la pénicilline.

E) *Voie rectale :* Bourreau indique l'administration par voie rectale du Relaxar. On peut avoir recours soit au suppositoire, soit au lavement. On utilise le lavement anesthésique du rectanol à la dose de 0 cc., 2 de relaxar par centimètre cube de rectanol. L'action curarisante est satisfaisante mais inconstante et moins sûre qu'avec le produit injectable.

Les deux voies employées sont donc la voie veineuse et la voie intra-musculaire.

Lorsque l'on emploie le curare concurremment avec un barbiturique, on peut mélanger les deux produits ou au contraire injecter d'abord le barbiturique puis lorsqu'il y a narcose, injecter le curare. Si l'on emploie le Pentothal, on injectera une quantité de curare égale à celle du Pentothal. Si l'on emploie l'Evipan, on adoptera les proportions suivantes :

Evipan 6 — Relaxar 9

II. — Posologie des différents curares :

A) *Intocostrine :*

Posologie établie pour le chien.
Flacon de 10 cc. renfermant 200 Unités :

a) *Voie intraveineuse :*

1° *Dose inefficace :* 0,8 unité par kilogramme.
2° *Dose curarisante :* 1,2 unité par kilogramme.
3° *Dose toxique :* 1,4 unité par kilogramme.

Dose curarisante :

a) Délai d'apparition des premiers symptômes : 45 secondes.

b) Durée des effets curarisants : soixante à quatre-vingt minutes.

b) *Voie intra-musculaire :*

1° *Dose inefficace :* 2,5 unités par kilogramme.
2° *Dose curarisante :* 3,5 unités par kilogramme.

Délai d'apparition des premiers symptômes : vingt minutes.

Durée des effets curarisants : deux heures.

c) *Observations :*

Nous tenons à remercier particulièrement les Laboratoires Labaz, qui ont mis gracieusement à notre disposition l'Intocostrine nécessaire à nos observations.

Observation n° I

Chien d'expérience n° 1, race commune, poids 15 kg., âge : 6 ans.

Injection intraveineuse de 4/10 de cc. soit, 8 unités d'intocostrine soit 0,5 unité par kilogramme. L'animal se gratte l'oreille puis prurit généralisé qui l'incite à se rouler à terre. Ensuite, inquiétude, vomissements et miction anisique, défécation très importante. Puis petit à petit l'animal reprend son état normal. Deux heures après nouvelle injection de 6/10 de cc. soit 12 unités, 0,8 unité par kilogramme. Mêmes symptômes.

Observation n° II

Chien d'expérience n° 1.

Injection intraveineuse de 7/10 cc. soit 14 unités d'intocostrine soit à peu près une unité par kilogramme. A peine l'injection terminée l'animal se débat, se gratte, vomit. Puis il tombe sur le côté une minute après l'injection Il essaie de se relever, mais le train postérieur est incoordonné alors que le train antérieur est beaucoup moins atteint. Dyspnée. Progressivement les membres postérieurs deviennent de plus en plus flasques. Il y a des périodes d'excitation dues à la difficulté respiratoire. L'animal reste étendu vingt minutes sur le côté, puis il se rétablit petit à petit et s'intéresse à nouveau au va et vient extérieur. Il tente de se relever mais vainement, le train postérieur restant paralysé alors qu'il se soulève sur les membres antérieurs. Cette paralysie postérieure persiste pendant une dizaine de minutes. Soixante minutes après l'injection tout symptome est disparu. Néanmoins abattement pendant encore quinze minutes.

Observation n° III

Chien d'expérience n° 1.

Injection intraveineuse de 0.9 cc. d'intocostrine, soit 18 unités, soit 1 unité 3 par kilogramme.

Trente secondes après l'injection, l'animal urine, présente un ptyalisme important et la salive tombe de sa gueule,

puis l'animal s'encapuchonne, piétine avec ses membres antérieurs. Le train antérieur est pris avant le train postérieur. On observe également du larmoiement et une mydriane importante. L'animal se couche tranquillement sur le côté et quelque temps présente de la dyspnée. Il reste inerte, sans mouvement, avec une paralysie flasque généralisée. La tête soulevée retombe lourdement sur le sol. Au bout de vingt minutes l'animal semble moins abruti et s'intéresse à nouveau à ce qui se passe autour de lui. Il cherche à se relever, mais le train postérieur reste atteint de paraplegie.

Observation n° IV

Chien d'expérience n° 2. Berger Allemand. Poids : 20 kg. Age : 8 mois.

Injection endo veineuse de 0,7 cc. d'intocostrine soit 0,7 unités par kilogramme. Il est ajouté 2 cc. d'eau stérile. Aucun symptôme Le fait d'avoir dilué semble être en rapport avec le résultat négatif obtenu puisque dans l'observation n° 1 avec la dose de 0,5 unité par kilogramme nous avions eu des symptômes légers.

Deux heures après la première injection, nouvelle injection intraveineuse de 0,9 cc. d'intocostrine soit 18 unités, soit 0,9 unités par kilogramme. Symptômes seulement cinq minutes après l'injection et symptomes apparaissant beaucoup plus lentement. L'animal se promène normalement, puis il présente du ptyalisme, de la mydriase, vomit, effectue plusieurs mictions. Progressivement apparaissent une ataxie des membres antérieurs puis paresie et enfin paraplegie du train postérieur. Sept minutes après l'injection l'animal est étendu sur le sol, avec une légère accélération des mouvements respiratoires. La paralysie flasque est beaucoup moins nette. Vingt minutes après l'injection, l'animal se relève.

Observation n° V

Chien d'expérience n° 2.

Injection intraveineuse de 1 cc. d'intocostrine, soit 20 unités, soit 1 unité par kilogramme. Dilution de 1,50 cc. d'eau stérile.

Apparition des symptomes cinq minutes après l'injection. Successivement, miction, ptyalisme, mydriase, paralysie flasque. Durée des symptomes vingt minutes. Il semble donc que grâce à une dilution l'effet soit beaucoup moins brutal, les symptomes moins nets et la durée des symptômes moins importante. On est donc beaucoup plus à l'abri d'un accident dû à la paralysie du diaphragme.

OBSERVATION N° VI

Chien d'expérience n° 3. Race commune. Poids : 9 kg. Age : 3 ans.

Injection intra musculaire de 1 cc. d'intocostrine, soit 20 unités, soit 2,3 unités par kilogramme. Après quinze minutes, symptomes très légers, avec grattage, miction. Trente minutes après la première injection, nouvelle injection intra musculaire de 1,5 cc. d'intocostrine, soit 30 unités, soit 3 unités, 4 par kilogramme.

Dix minutes après l'injection, l'animal ayant été replacé sur le sol, des troubles des membres antérieurs apparaissent avec raideur, puis piétinement, ataxie. L'animal butte sur les objets qui l'entourent. Puis il s'étend tranquillement sur le sol, présente des mictions répétées et profuses. Peu de dyspnée. Lors de tentative de relever, il y a une impossibilité de la station debout. Quinze minutes après l'injection le membre postérieur ne se défend plus à la piqûre alors que le membre antérieur réagit encore. Au bout de vingt-cinq minutes l'animal ne réagit plus quel que soit l'endroit où il est piqué (cuisse, thorax, membres antérieurs, coussinet plantaire). On constate également un larmoiement important, de la mydriase et du ptyalisme. Pouls 145. L'animal reste étendu une heure. La tête soulevée retombe lourdement sur le sol. La respiration est entrecoupée de crises d'apnée, crises qui se rapprochent de plus en plus. La gêne respiratoire devient de plus en plus importante. La langue pendante est cyanotique, le ptyalisme est très important. Il est fait une injection intraveineuse de 0.2 cc. de prostigmine. Trente secondes après l'injection l'animal se relève. On observe un ptyalisme encore plus important semblable à celui provoqué par une crise d'épilepsie ; à nouveau miction et défécation. Des contractures cloniques des membres antérieurs. Puis, peu à peu, les symptomes disparaissent.

B) *Flaxédil :*

Nous tenons à remercier tout particulièrement la Maison Spécia et le Docteur CÈBE qui ont mis à notre disposition la quantité de Flaxédil nécessaire à nos observations.

Présentation : ampoule de 2 cc. à 2 %, soit 40 milligrammes.

I. — *Chien*

A) *Voie intraveineuse :*

1° *Dose inefficace :* 0,2 mgr. par kilogramme.

2° *Dose curarisante :* 0,4 mgr. par kilogramme.

Délai d'apparition des symptomes : 10 secondes.

Durée des effets curarisants : 60 minutes.

3° *Dose toxique :* 0,6 mgr. par kilogramme.

B) *Voie intra-musculaire :*

1° *Dose inefficace :* 0,8 mgr. par kilogramme.

2° *Dose curarisante :* 1,3 mgr. par kilogramme.

Délai d'apparition des symptomes : dix minutes.

Durée des effets curarisants : quatre-vingt-dix minutes.

3° *Dose toxique :* 1,5 mgr. par kilogramme.

II. — *Cheval :*

Voie endoveineuse :

Dose inefficace : 0,3 mgr. par kilogramme.

Dose curarisante : 0,6 mgr. par kilogramme.

Délai d'apparition des symptomes : 5 minutes.

Durée des effets curarisants : soixante minutes.

Dose toxique : 0,8 mgr. par kilogramme.

Observation n° VII

Chien d'expérience n° 4. Race commune. Poids : 7 kg. Age : 4 ans.

Injection intraveineuse de 0,9 cc. d'une solution de 2 %, soit 3 mg., 6, soit 0 mg., 5 par kilogramme.

Aussitôt l'injection terminée (injection poussée en quarante secondes) miction importante. L'animal s'encapuchonne puis parésie et enfin paralysie flasque au bout de

vingt secondes. Le chien est étendu sur le sol et il présente des convulsions dues à une dyspnée importante. On note également mydriase, larmoiement, mais ptyalisme moins important qu'avec l'Intocostrine. Vingt minutes après l'injection, très grosse dyspnée mais les muqueuses ne sont pas cyanotiques. L'animal est replacé au repos dans sa cage. Quarante cinq minutes après l'injection, l'animal se relève après avoir fait des tentatives infructueuses pendant quinze minutes. Il persiste une ataxie locomotrice, l'animal s'encapuchonne. De plus il présente des troubles de la vision. Cependant il mange avec avidité le repas qui lui est présenté.

Observation n° VIII

Injection intraveineuse de 1 cc. 10 de flaxédil en solution de 2 %, soit 4 mg. 5, soit 0 mg. 65 par kilogramme. Aussitôt après l'injection, avant même le retrait de l'aiguille, l'animal tombe en paralysie flasque. Son corps est animé de légères contractures. Apnée importante. Mort quatre minutes après l'injection.

A l'autopsie l'on notait :

— Muqueuse gengivale très pâle ;

— Langue cyanotique.

A l'ouverture du cadavre, il s'écoule un sang noir asphyxique.

— Cœur mort en systole. Caillots sanguins.

— Poumon : Hypostase à gauche ; anthrakose ; œdème ; emphysème.

— Foie : Cirrhose ; congestion passive.

— Intestin : entérite chronique parasitaire.

— Rein : couche médullaire congestionnée ; nephrite chronique avec dédoublement de la couche corticale.

— Rate : chagrinée, réactionnelle, congestionnée.

— Conclusion : animal mort par asphyxie avec congestion foie, rein et rate.

Observation n° IX

Chien d'expérience n° 2. Race Berger Allemand. Poids : 20 kilogrammes. Age : 8 mois.

Injection intraveineuse de 0, 5 cc. de solution à 2 %, soit 10 mg., soit 0,5 mg. par kilogramme. Dilué à 2 cc. d'eau stérile. Injection faite en deux temps à quatre minutes d'intervalle.

Aussitôt l'injection flaxidité, membres et tête retombent lourdement lorsqu'ils sont soulevés. Cependant on note des périodes d'excitation avec mouvements légers des membres.

Légère dyspnée. Ptyalisme Mydriase. Il est fait une injection intra cardiaque de 1/10 cc. de Protigmine diluée à 2 cc. d'eau stérile. A peine l'injection terminée, l'animal se relève, très légère excitation. Puis deux minutes après tout symptôme a disparu.

Observation n° X

Chien d'expérience n° 2.

Injection intraveineuse de 0 cc., 4 de flaxedil à 2 %, soit 8 mg., soit 0 mg., 4 par kilogramme dilués à 2 cc. d'eau stérile.

L'on note une paralysie flasque avant même la fin de l'injection. De plus, il n'y a pas de contracture semblable à celles observées à la suite d'une injection de 0,5 mg. par kilogramme.

Trois minutes après l'injection de Flaxedil, il est fait à 0,15 cc. de Prostigmine dilué à 1 cc. 85 d'eau stérile administré par voie intraveineuse. Aussitôt l'injection terminée l'animal relève la tête. Mis à terre, il tente de se relever, mais il persiste une paresie postérieure. Quatre minutes après l'injection de Prostignine il remonte seul dans sa cage et mange avec avidité un morceau de viande qui lui est présenté.

Observation n° XI

Chien d'expérience n° 5. Race commune. Poids 9 kg. Age : 8 ans.

Injection intraveineuse de 2 cc. 3 solution de Flaxedil à 2 % soit 4 mg. 5, soit 5 mg. par kilogramme.

Alors que l'injection n'est pas encore terminée, on constate une flaxidité totale. La respiration est dyspnéique. Le cœur est accéléré et irrégulier. Pulsation 140. L'animal est remis dans sa cage. Une heure trois-quarts après l'injection il est rétabli. Aucune paresie ne persiste.

Observation n° XII

Chien d'expérience n° 5.

Injection intra musculaire de 1 cc., 8 de solution de Flaxedil à 2 %, soit 3 mg. 6, soit 0 mg. 4 par kilogramme. Aucun symptome. Injection intra musculaire de 2 cc.,8 de solution Flaxedil à 2 %, soit 5 mg., 5, soit 0 mg.,6 par kilogramme. Aucun symptome. Injection intra musculaire de 5 cc.,4 de solution Flaxedil à 2 %, soit 10 mg., 8, soit 1 mg., 2 par kilogramme. Il est ajouté 1 cc. de scurocaïne à 2 % pour diminuer la douleur. Quinze minutes après

l'injection l'animal salive, urine abondamment puis présente de la paresie postérieure. Il s'allonge sur le sol. Vingt minutes après l'injection, paralysie flasque totale, durant une heure trois-quarts.

OBSERVATION N° XIII

Chien d'expérience n° 6. Chiot épagneul breton. Poids : 4 kg. Age : deux mois.

Atteint de myoclonies dues à la Maladie de Carré.

Injection intra musculaire de 2 cc. de solution de Flaxedil à 2 %, soit 4 mg., soit 1 mg. par kilogramme. Il est ajouté 0,5 cc. de surocaïne à 2 % et 1 cc. de subtosan. Aucun symptome. Il semble donc nécessaire d'augmenter la posologie normale lorsque l'on emploie concurremment le Subtosan.

OBSERVATION N° XIV

Jument baie. Poids 487 kg. Age 10 ans.

Injection de 360 mg. de Flaxedil soit environ 0,8 mg. par kilogramme dilué dans 140 cc. de sérum physiologique.

L'injection est poussée très lentement. Deux minutes après le début de l'injection la tête de l'animal qui est soulevée devient de plus en plus lourde. Le corps de l'animal présente des tremblements ainsi que ses membres. L'animal piétine puis brusquement se laisse tomber sur le sol. La flaxidité est totale. La respiration est aussitôt difficile, les narines sont dilatées. L'on note du larmoiement ptyalisme et mydriase importante. Pouls 90. La respiration devient de plus en plus petite et l'animal succombe dix minutes après l'injection sans avoir présenté la moindre agitation.

C) *Contency :*

La posologie de ce curarisant brésilien nous a été fournie par le Docteur Antonio PIRÈS dans un article de la Revue des Etudiants de Médecine Vétérinaire de Buenos Aires.

A) *Voie sous-cutanée :*

Bovins : 0,06 cc. à 0,07 cc.

Canins : 0,05 cc. à 0,06 cc.

B) *Voie intraveineuse :*

Bovins ; 0,03 cc.

Equins : 0,02 cc.

Canins : 0,01 cc. à 0,0125 cc.

Les symptomes relatés sont les suivants : symptomes une minute trente secondes après l'injection intraveineuse. Asthénie musculaire — tremblement — flaxidité — défécation — miction — adynamie musculaire progressive — perte de l'équilibre. L'animal se défend jusqu'à sa chute en décubitus dorsal puis latéral. Mouvements respiratoires accélérés puis se font plus calmes et régulièrement espacés. Relevée trente minutes après l'injection.

ANTIDOTES

Il existe de nombreux antagonistes du curare parmi lesquels : la prostigmine — l'esérine — la physostigmine — le potassium.

La prostigmine est une substance synthétique voisine d'un alcaloïde tiré de la fève de Calabar. Son injection par voie endoveineuse à la dose de 0 cc. 10 chez le chien et de 7 cc. chez le cheval, a une action immédiate et l'animal se relève.

OBSERVATION

Chien Berger Allemand ; âge 8 mois ; poids : 20 kg.

28 *février* 1949 :

Injection intraveineuse de 0 mg. 5 par kilogramme, de Flaxedil, soit pour cet animal 10 milligrammes, soit 0 cc. 5 d'une solution à 2 % dilué à 2 cc. d'eau stérile.

Aussitôt l'injection flaxidité avec cependant des périodes d'excitation. L'injection a été faite très lentement en deux minutes. L'animal reste étendu sur le sol avec ptyalisme, mydriase, dyspnée. Il est fait une injection intra cardiaque de 1/10 de cc. de Prostigmine dilué à 2 cc. d'eau stérile. A peine l'injection terminée l'animal se relève ; très légère excitation pendant quelques minutes puis tout symptôme disparaît.

28 *février* 1949 : (même animal)

Injection intraveineuse de 0 mg. 4 par kilogramme, de Flaxedil, soit 8 mg. pour cet animal, soit 0 cc. 4 de la solution à 2 % diluée à 2 cc. d'eau stérile.

Paralysie flasque avant même la fin de l'injection. Trois minutes après cette injection il est fait 0 cc. 16 de prostigmine diluée à 1,85 d'eau stérile par voie intraveineuse. Aussitôt l'injection, l'animal relève la tête. Mis à terre, il tente de se relever mais le train postérieur reste paralysé. Deux minutes après l'animal se relève mais présente l'ataxie locomotrice. Quatre minutes après l'injection

de prostigmine, il remonte seul dans sa cage et mange.

Lors de l'emploi du Curare, on doit toujours avoir sous la main un antidote que l'on pourra injecter immédiatement si le sujet présente l'apnée par paralysie diaphragmatique. Cette précaution doit mettre à l'abri de tout accident.

CONTRE-INDICATIONS

Contre-indications cliniques : myasthénie. On a pu injecter du curare chez des schockés, des infectés, des cardiaques, des hypertendus, des vieillards, des sujets atteints d'insuffisance hépatique.

CONCLUSION

Le Curare est entré dans le domaine de la thérapeutique grâce à sa standardisation qui a permis d'établir une posologie appropriée.

En clinique humaine, le curare prend chaque jour un essor grandissant. En médecine vétérinaire, il est encore peu usité. Des études que nous avons faites il résulte de nombreuses indications, à savoir :

1° *Emploi comme adjuvant des anesthésiques :* Obtention d'une résolution musculaire totale. Diminution de la dose d'anesthésique. Indication spéciale dans la chirurgie abdominale.

2° *Emploi comme paralysant :* Par la paralysie flasque produite, supprime toute contention. Permet au chirurgien d'opérer sans avoir à se préoccuper des réactions de l'animal.

3° *Emploi dans le traitement des affections nerveuses :* Traitement symptomatique, sédatif non curatif.

a) Mysclonies de la maladie Carré-Epilepsie.

b) Tétanos : Atténuation des contractures, repos de l'animal ;
Prévention des crises paraxystiques ;
Alimentation de l'animal assurée ;
Employé concurremment avec le sérum et l'Anatoxine.

4° *Emploi en Gynécologie,* à doses faibles :
Augmente les contractions de l'utérus ;
Diminue le seuil de la douleur ;
Assouplit le Périnée.

5° *Posologie :* Doit toujours être respectée scrupuleusement :
Diluer le curarisant avec du sérum physiologique ou de l'eau stérile.
Injection très lente par voie intraveineuse (1 à 2 minutes) ;
En cas de paralysie du diaphragme, employer la Prostigmine.

Telles sont les principales indications d'un nouveau médicament qui se trouve dès à présent dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire.

Il est à souhaiter que de hardis praticiens curieux des nouveautés thérapeutiques, mettent le curare devant la grande épreuve qu'est la pratique. Nous espérons et sommes sûrs qu'ils ne seront point déçus et qu'ils trouveront en lui un auxiliaire précieux.

Nous espérons également que d'autres publications présenteront de nouvelles études sur ce sujet aussi étendu.

Vu, le Professeur de l'Ecole Vétérinaire Rapporteur :
E. DARRASPEN.

Vu, le Directeur de l'Ecole Vétérinaire
P. PONS.

Vu, le Président de Thèse :
CAUJOLLE

Vu, le Doyen :
LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 16 mai 1949.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1 Brenda Lapicque. — Le curare. — Physiologique. — Indications thérapeutiques. — *Expansion scientifique française*, 1949.

2 Berger et Bradley. — Myanesine. — *The Lancet*, 18 janvier 1947.

3 Claude-Bernard. — Recherche sur le Curare. — *C. R. Ac. Sc. Paris*, 1850-31-533.

4 Claude-Bernard. — Leçons sur les substances toxiques.

4 Claude-Bernard. — Leçons sur les substances toxiques. *C. R. Ac. Sc.*, 7 mai 1856.

5 Bourreau. — Nouveau curarisant de synthèse le (dihydroxy) 2 methyl phenoxy) propane. — *Presse Médicale*, 8-11-47.

6 Bourreau. — Nouveau curarisant : relaxar. — *Presse Médicale*, 4 octobre 1947.

7 Cheyniol. — Le Curare. — *Presse Médicale*, 11-12-1948.

8 Cheynisy. — Emploi thérapeutique du Curare. — *Ouest-Médical*, Nov. 1948.

9 Cole. — Tetanus Treated by curare. — *The Lancet*, 1934-6-475.

10 *Council in pharmacy and Chemistry :* Newand non official remedies : Intocostrin. — *J. A. M. A.*, 1945-129-517.

11 Cullen. — Curare in anesthesia. — *Surgery*, juillet 1945.

12 Cullen and Quinn. — The use of curare in treatment of tetanus. — *Surgery*, 1943 - 14 - 256.

13 Fabre. — Présentation d'un film d'Ostwald Brazil sur l'antagonisme curare Prostigmine. — *Presse Médicale*, 24 mai 1947.

14 Griffith. — Curare in anesthesia. — *J. A. M. A.*, 17 mars 1945 - 127 - 642.

15 Hobson. — La D Tubocurarine dans la thérapeutique convulsitante. — *Journal belge de Neurologie et Psychologie*, Octobre 1947.

16 Laborit. — Tétanos et curare. — *Presse Médicale*, 17 janvier 1948.

17 Laborit. — Curare. — *Paris Médical*, 8 janvier 1948.

18 Laborit. — Utilisation du curare à dose neuro végétative au cours de l'accouchement euctocique. — *Presse Médicale*, 19 janvier 1949.

19 Lapicque. — L'excitabilité en fonction du temps. — *Presse Univ.*, 1926, Chap. XII.

20 Lapicque. — Curare comme agent thérapeutique. — *Bulletin Acad. Médecine*, 1946 - 480.

21 Lapicque. — Le curare en Médecine. — *C. R. Ac. Sc.*, 1946 - 226 - 856.

22 Lapicque - Monnier. — Mécanisme théorique de la diminution de la puissance musculaire sous l'influence d'un début de curarisation. — *C. R. Ac. Sc.*, 1948 - 226 - 983.

23 Léger. — Utilisation pour l'anesthésique d'un nouvel agent curarisant de synthèse. — *Recueil Alfort*, 7 juillet 1948.

24 Mac Cornick. — Curare and anesthesy. — *The Irish Journal of Médical science*, novembre 1947.

25 Mac Intyre. — Curare its history nature and clinical uses. — *The University Presse of Chicago*, 1947.

26 Marcenac. — Le curare adjuvant de l'anesthésie et de quelques thérapeutiques médico-chirurgicales. — *Recueil Alfort*, mars 1949 -125 - 93.

27 Mitchell. — Case of tetanus treated with curarine. — *The Lancet*, 1935 - 262 - 264.

28 Pagniez. — *Presse Médicale*, 10 novembre 1945.

29 Pirès. — En excellente auxiliar de la cirurgica en les Caballos, la curarizacion. — *Revista del Centres de estudiantes de Médécina Vétérinaria*, janvier 1948.

30 Saurat. — Cours Magistral de Maladies contagieuses. 1949.

31 Schlesinger. — Emploi du curare en solution huileuse dans le traitement des paralysies spasmodiques. — *Presse Médicale*, 23 avril 1947.

32 Schlesinger. — Curare. — *J. A. M. A.*, nov. 1946-1-32

33 Squibb. — *Intocostrin*, New-York, 1946

34 Vella. — Curare dans traitement du tétanos. — *C. R. Ac. Sc.*, 29 août 1859.

35 Vital Brazil. — *Boletin do Instituto Vital Brazil* (Brézil) Décembre 1947.

TABLE DES MATIÈRES

I. — INTRODUCTION 9

II. — HISTORIQUE :

a) *Préparation du curare chez les Indiens* 11

b) *Histoire de la transformation du poison des flèches des Indiens en un agent médical* 12

III. — MODE D'ACTION 15

IV. — PRODUITS — FORMES UTILISÉES — STANDARDISATION :

a) *Curares primitifs* 19

b) *Curares standardisés d'origine végétale :*

Intocostrine 21

Contency 24

c) *Curares de synthèse :*

Flaxedil 26

Relaxar 30

3.381 R P 32

V. — INDICATIONS CHIRURGICALES DU CURARE :

a) *Historique de son emploi en chirurgie* 35

b) *Application clinique :*

Chirurgie abdominale 36

Chirurgie des membres 38

Chirurgie de la tête 38

c) *Curare et chirurgie vétérinaire :*

Curare et anesthésie combinés 39

Curare employé seul comme paralysant 40

VI. — CURARE ET AFFECTIONS NERVEUSES 43

VII. — Curare et tétanos 47
VIII. — Indications obstétricales 51
X. — Intoxication par la strychnine 52
X. — Posologie :
a) *Voies d'administration* 54
b) *Intocostrine* 55
c) *Flaxedil* 58
d) *Contency* 62
XI. — Antidote 65
XII. — Contre-indication 66
XIII. — Conclusion 67
XIV. — Bibliographie 69